

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

179164

Nemzetközi osztályozás:

C 07 C 91/06,
C 07 D 295/00,
C 07 D 333/08

Bejelentés napja: 1979. XII. 14. (EE-2715)

Közzététel napja: 1982. I. 28.

Megjelent: 1986. IX. 29.

Feltalálók(k):

dr. Budai Zoltán, 22%, dr. Magdányi László 10%, dr.
Mezei Tibor, 9%, okl. vegyészmérnökök, dr. Lay Lászlóné,
okl. vegyész, 9%, dr. Grasser Katalin, 14%, dr. Petőcz
Lujza, 18%, dr. Kosóczy Ibolya, 18%, orvos-farma-
kológus, Budapest

Szabadalmos:

EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár, Budapest

Eljárás alkanolamin-cikloalkiléterek előállítására

Találmányunk tárgya eljárás új, értékes gyógyhatással rendelkező /I/ általános képletű bázikus éterek, optikailag aktív izomerjeik, gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóik és kvaterner ammónium-származékaik, valamint antiparkinson, fájdalomcsillapító és trankvilláns hatású gyógyászati készítmény előállítására. A képletben R^1 és R^2 egymástól függetlenül 1-5 szénatomos alkil- vagy 5-7 szénatomos cikloalkil-csoportot jelent,

de R^1 és R^2 a nitrogén-atommal együtt 5 vagy 6 szénatomot tartalmazó gyűrűt is képviselhet, amelybe egy oxigén vagy további nitrogén heteroatom is beépülhet, és utóbbi benzil-szubsztituens is hordozhat.

R jelentése tienil-csoport, vagy adott esetben halogénatommal vagy 1-3 szénatomos alkoxycsoporttal helyettesített fenil- vagy benzilcsoport,

A 2-5 szénatomszámu, egyenes vagy elágazó láncu alkilénegyökök, α vagy β térállású vegyértékvonalat jelent. Az /I/ általános képletű új bázikus éterek fogalmába tartozik természetesen azok valamennyi lehetséges sztereoisomerje és ezek keveréke is.

Az /I/ általános képletű vegyületek a szubsztituensek jellegétől függően kettő vagy több aszimmetriás szénatomot tartalmaznak, ezért egy vagy több racem, illetve kettő vagy több optikailag aktív alakban állíthatók elő. Találmányunk a racem, valamint optikailag aktív /I/ általános képletű vegyületek előállítására egyaránt kiterjed. Az optikailag aktív vegyületek előállítása önmagukban ismert módszerekkel történhet az optikailag

aktiv kiindulási anyagok felhasználása útján.

A tanulmányunk szerinti eljárással az /I/ általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy a /II/ képletű 1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán-ont valamely fémorganikus vegyülettel reagáltatjuk, és a kapott /III/ általános képletű vegyületet - e képletben \underline{R} és \underline{R} jelentése azonos a fent megadot-

tal, R^3 hidrogénatomot, alkálifém, alkáliföldfém vagy adott esetben alkáliföldfém halogén-származékát jelenti - kipreparálva vagy anélkül, a reakció szempontjából inert oldószerben, adott esetben bázikus kondenzálószer jelenlétében valamely /IV/ általános képletű helyettesített amino-alkil-halogeniddel - a képletben A , R^1 , R^2 jelentése azonos a fent megadottal, X halogénatomot jelent - reagáltatjuk, majd kívánt esetben a kapott /I/ általános képletű vegyületet gyógyászati algalmas savaddíció sósá vagy kvaterner ammónium-származékká alakítjuk.

A /II/ képletű 1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán-on kereskedelmi forgalomban van.

A /III/ általános képletű kiindulási anyagokat a /II/ képletű keton és valamely fémorganikus vegyület reakciójával ismert módon állíthatjuk elő. A reakciót inert oldószerben végezzük. Oldószerként számításba jöhet a dietil-éter, tetrahidrofuran, diizopropil-éter, benzol, petroléter stb. Fémorganikus vegyületként Grignard-reagenst, szerves lítium- vagy nátrium-vegyületet alkalmazunk.

A reakciótág hőmérséklet-határok között hajtjuk végre. Általában megfelelő 20-60°C közötti hőmérséklet, de egyes esetekben ennél alacsonyabb vagy magasabb hőmérséklet szükséges a reakció biztonságos végrehajtásához.

Adott esetben a kapott /III/ általános képletű vegyületet izolálás és tisztítás nélkül reagáltatjuk a /IV/ általános képletű helyettesített amino-alkil-halogeniddel.

Más esetben a /III/ általános képletű vegyületet izoláljuk, és inert oldó- és/vagy hígítószer jelenlétében, bázikus kondenzálószer alkalmazva reagáltatjuk a /IV/ általános képletű vegyülettel. Inert oldó- és hígítószerként számításba jöhet a benzol, toluol, xilol, dimetil-acetamid, dimetil-szulfoxid; dimeitil-formamid, tetrahidrofuran, stb., vagy ezek keveréke. Bázikus kondenzálószerként alkálifémet, úgymint lítiumot, káliumot, nátriumot, vagy a számításba jöhető alkálifémek amideit vagy hidrideit alkalmazhatjuk.

Az /I/ általános képletű vegyületek optikailag aktiv formáit optikailag aktiv /II/ általános képletű kiindulási vegyület alkalmazásával állíthatjuk elő.

A tanulmány szerinti előállított /I/ általános képletű vegyületeket kívánt esetben, ismert módon gyógyszerészetileg elfogadható savaddíció sósá vagy kvaterner ammónium-származékká alakíthatjuk át. Az addíció sók előállítására használhatunk hidrogén-halogenideket, kénsavat, foszforsavat, ecetsavat, tejsavat, propionsavat, metán-szulfonsavat, borostyánkősavat stb. Kvaterner ammónium-vegyületek előállítására az /I/ általános képletű vegyületeket kvaternerezésre alkalmas vegyületekkel, például valamely alkil-halogeniddel reagáltatjuk.

Vizsgálataink során az /I/ általános képletű vegyületek számos teszten bizonyultak biológiailag aktívnak. Ezen biológiai hatások közül a legjelentősebb az antikonvulzív/görcsgátló/, motilitás-gátló, hexobarbital-narkózis potenciózó és fájdalomcsillapító hatás. A kiemelt hatásokat kiegészíti egyes vegyületeknél gyenge antiszerotonin, gyomor-bélperisztaltika-gátló és gyulladásgátló hatás.

A fájdalomcsillapító hatást Wirth és munkatársai [Wirth, W., Gösswald, R., Hörlein, K., Risse, K.L.H., Kreiskott, H.: Arch. Int. Pharmacodyn. 115, 1/1958/] módszerével vizsgáltuk. Fehér egereknek ip. 0,4 ml 0,5 %-os ecetsavat adagoltunk, majd 5 perc múlva számoltuk a jellegzetes "writhing" reakciókat. A vizsgálandó anyagokat 1 órával az ecetsav adása előtt alkalmaztuk, per os. A hatást a kontroll csoport adataihoz viszonyítva gátlási %-értékben határoztuk meg. A táblázatban feltüntetjük az akut toxicitási adatokat is, amelyeket CFLP törzstenyészetből származó, mindkét nembeli, 18-24 g súlyú fehér egereken határoztuk meg. Anyagainkat per os. 20 ml/kg volumenben adagoltuk. Kezelés után 4 napos megfigyelést végeztünk. A toxicitási adatokat - LD₅₀ mg/kg po - Litchfield-Wilcoxon [Litchfield, J.T., Wilcoxon, F.W.J. Pharmacol. Exp. Therap. 96, 99 /1949/] grafikus módszerrel határoztuk meg.

1. Táblázat

Vegyület /példa/	LD ₅₀ mg/kg	Fájdalomcsillapító		hatás Th I.
		ED ₅₀	mg/kg	
1	1600	120		13,3
2	1700	85		20,0
3	1250	120		10,4
4	2000	200		10,0
5	2000	100		20,0
6	2000	50		40,0
7	1200	70		17,1
8	850	45		18,9
11	1500	75		20,0
12	2000	100		20,0
13	2000	200		10,0
14	1000	50		20,0
15	900	23		39,0
16	700	70		10,0
17	980	50		19,6
18	1400	140		10,0
19	1000	120		8,3

$$\text{Therápiás index /Th I./} = \frac{\text{LD}_{50} \text{ mg/kg}}{\text{ED}_{50} \text{ mg/kg}}$$

Az antiepileptikus hatás vizsgálatát fehér egereken végeztük, orális adagolással. A maximális elektroshock /MES/ gátlását Swinyard [Swinyard et al. J. Pharmacol. exp. Ther. 106, 319-330 /1952/] módszerével határoztuk meg, 20-25 g-os fehér egereken, korneális elektródokon keresztül 50 Hz, 45 mA, 0,4 sec. paraméterű áramütést alkalmazva. Az antikonvulzív hatás kritériumának a hátsóvégtag tónusos extensor-görcsének teljes gátlását tekintettük. Az elektroshock előtt 1 órával per os. adagoltuk a vizsgálandó anyagot. A pentetrazolum-görcs befolyásolását Banziger és Hane [Banziger, R., Hane, L.D. Arch. Int. Pharmacodyn. 167, 245-249 /1967/] módosított módszerével vizsgáltuk, fehér egereken.

2. Táblázat

Vegyület /példa/	MES		Pentetrazolum-görcs gátlás	
	ED ₅₀	mg/kg Th I.	ED ₅₀	mg/kg Th I.
1	130	12,3	-	-
2	120	14,2	88	19,3
5	380	5,3	140	14,3
6	120	16,7	54	37,0
7	56	21,4	66	18,2
8	30	28,3	20	42,5
12	72	27,7	110	18,2
13	140	14,3	140	14,3
16	30	23,3	60	11,7
17	-	-	60	16,3
Trimethadion 490 /Ptimal/		4,3	400	5,3

A nikotinletalitás-gátlást egéren Stone [Stone, C.A., Mecklenburg, K.L., Torchiana, M.L., Arch. Int. Pharmacodyn. 177, 419 /1958/] módszere szerint határoztuk meg fehér egéren. Az orális kezelés után 1 órával 1,4 mg/kg nikotint adagoltunk iv., és regisztráltuk a görcsölő, valamint elhulló állatok számát.

3. Táblázat

Vegyület /példa/	ED ₅₀ mg/kg	Th I.
1	38	42,1
2	20	85,0
8	25	48,0
15	11	77,3
17	30	30,0
	50	19,6
Trihexyphenidil /Artane/	40	9,13

Az orientációs aktivitásra /motilitás-gátlás/ gyakorolt hatást fehér egéren, 8 csatornás Dewx-rendszerű készülékben vizsgáltuk Borsy [Borsy, J., Csányi, E., Lázár, I., Arc. Int. Pharmacodyn. 124, 1-2 /1960/] módszerével, regisztráltuk a 3-3 egérből álló csoportok mozgásából adódó fénymegszakítások számát, 30 perces orális előkezelést alkalmazva. A megfigyelési idő 30 perc volt. Vizsgáltuk továbbá a hexibarbitálnarkózis potenciozását, Kaergaard [Kaergaard, N.C., Magnussen, M.P., Kampmann, E., Frey, H.H., Arc. Int. Pharmacodyn. 2, 170 /1967/] módszerével. Csoportonként 6-6 egeret kezeltünk. A kontroll-csoport 20 ml/kg per os adagolt 0,9 %-os NaCl oldat után kapott 40 mg/kg hexobarbitált iv. A pozitív reakciójú állatokat a kontroll-csoport alvásátlagának 2,5-szerese alapján számláltuk a kezelt csoportokban.

4. Táblázat

Vegyület /példa/	Motilitás-gátlás		Narkózis-potenciozás	
	ED ₅₀ mg/kg	Th I.	ED ₅₀ mg/kg	Th I.
1	110	14,5	90	17,7
2	-	-	15	113,3
7	90	13,3	-	-
3	-	-	120	10,4
5	190	10,5	120	16,7
6	100	20,0	80	25,0
8	60	14,2	60	14,2
11	130	11,5	130	11,5
12	-	-	200	10,0
13	170	11,8	-	-
14	38	26,3	64	15,6
15	-	-	40	22,5
16	-	-	20	35,0
19	-	-	50	20,0
Meproamate	270	4,1	250	4,4

Az /I/ általános képletű vegyületeket, illetve savaddíciós sóikat, vagy kvaterner-ammonium származékaikat a gyógyszerkészítésben alkalmazott vívő-, adalék és segédanyagok felhasználásával gyógyszerre alakíthatjuk. A gyógyszerforma egyszeri adagja 1-500 mg mennyiségben tartalmazza az /I/ általános képletű vegyületeket, illetve savaddíciós sóikat, vagy kvaterner-ammonium-származékaikat.

Eljárásunkat az alábbi példákon mutatjuk be, anélkül azonban, hogy a találmány szerinti eljárást csupán a közölt példákra korlátoznánk.

1. példa

/+/-2-Benzil-2-/3'-dimetil-amino-propoxi/-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán

3,9 g /0,1 mól/ nátrium-amid 100 ml abszolút benzolos szuszpenzióához, forrásponton és állandó keverés közben hozzácsépegtetjük 24,4 g /0,1 mól/ +/-2-benzil-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán-2-ol 100 ml abszolút benzollal készült oldatát. A teljes mennyiség beadagolása után az ammóniagáz fejlődésének megszűnéséig forraljuk a reakcióelegyet, majd a keverést tovább fenntartva 13,4 g /0,11 mól/ 1-dimetil-amino-3-klór-propán 20 ml abszolút benzollal készült oldatát adagoljuk a reakcióelegyhez. További 6 óra forralás után a 30 °C-ra hűtött reakcióelegyet 3x40 ml vízzel mossuk, majd 15 g /0,1 mól/ borkősav 50 ml vízes oldatával, vagy 0,11 mól mennyiségű hig vízes sósav-oldattal extraháljuk. A vízes-savas oldatot, jégűtés közben /0-5 °C közötti hőmérsékleten/ tömény ammónium-hidroxid-oldattal pH = 10 értékig lugosítjuk. Az olajosan kiváló bázist diklór-etánnal extraháljuk. Az oldószer lepárlása után a maradékot vákuumban frakcionáljuk.

Nyeredék: 30,2 g /92 %/ halvány sárga olaj

Fp.: 140-146 °C/26,7 Pa

Hidrogén-fumarát:

16,5 g /0,05 mól/ bázist 20 ml acetonban oldunk, majd 5,8 g

/0,05 mól/ fumsav 60 ml forró vizes oldatához adjuk. Hítés után a kiváló kristályokat szűrjük, szárítjuk.

Nyeredék: 20,5 g /92 %/ O.p.: 103-104 °C

$$K \left(\frac{\text{oktanol}}{\text{viz}} \right) = 6,4$$

Analízis a $C_{26}H_{39}NO_5$ /445,606/ képlet alapján:

számított: C: 70,08 % H: 8,82 % N: 3,14 %

talált: C: 69,04 % H: 9,02 % N: 3,09 %

Hidroklorid:

3,3 g /0,01 mól/ bázis 25 ml vízmentes etil-acetáttal készült oldatát hidrogénkloriddal telített etil-acetáttal pH = 5-re savanyítottuk. A kristályokat szűrjük, szárítjuk.

Nyeredék: 3,5 g /95 %/

O.p.: 146-148 °C

Analízis a $C_{22}H_{36}ClNO$ /365,99/ képlet alapján:

számított: C: 72,19 % H: 9,90 % Cl: 9,69 % N: 3,83%

talált: C: 72,01 % H: 9,78 % Cl: 9,67 % N: 3,80%

Citrát:

6,6 g /0,02 mól/ bázis 10 ml acetonnal készült oldatához 3,8 g /0,02 mól/ citromsav 30 ml etil-alkohollal készült oldatát adjuk. A kivált sót szűrjük, szárítjuk.

Nyeredék: 9,59 g /89 %/

O.p.: 131-133 °C

Analízis a $C_{28}H_{45}NO_2$ /539,68/ képlet alapján:

számított: C: 62,31 % H: 8,40 % N: 2,60 %

talált: C: 62,13 % H: 8,27 % N: 2,68 %

Tartarát:

6,6 g /0,02 mól/ bázis 10 ml acetonnal készült oldatához hozzáöntjük a 3,0 g /0,02 mól/ borkősav 30 ml alkohollal készült oldatát. A kiváló tartarátot szűrjük, szárítjuk.

Nyeredék: 8,82 g /92 %/

O.p.: 92-94 °C

Analízis a $C_{26}H_{41}NO_7$ /479,62/ képlet alapján:

számított: C: 65,11 % H: 8,62 % N: 2,92 %

talált: C: 65,37 % H: 8,73 % N: 2,87 %

Jódmetilát:

6,6 g /0,02 mól/ bázis 50 ml acetonnal készült oldatához 2,82 g /0,02 mól/ metil-jodid 50 ml acetonnal készült oldatát öntjük, majd egy éjszakán keresztül szobahőfokon, sötét helyen állni hagyjuk. Másnap a kiváló sót szűrjük, szárítjuk.

Nyeredék: 8,3 g /88 %/

O.p.: 187-189 °C /bomlik/

Analízis a $C_{23}H_{38}NO$ /471,48/ képlet alapján:

számított: C: 58,59 % H: 8,12 % J: 26,92 % N: 2,97 %
talált: C: 58,68 % H: 8,24 % J: 27,05 % N: 2,93 %

2. példa

/+/-2-Benzil-2-[3'-/dimetil-amino/-2'-metil-propoxi]-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán
2,4 g /0,1 mól/ nátrium-hidrid 100 ml abszolút toluóllal készült szuszpenziójához 90 °C-on, keverés közben 24,4 g /0,1 mól//
/+/-2-Benzil-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán-2-ol 100 ml abszolút toluóllal készült oldatát csepegtetjük be. Két órán át 130 °C-on tartjuk a reakcióelegyet, majd 16,5 g /0,11 mól/ 1-dimetil-amino-3-klór-2-metil-propán 20 ml abszolút toluóllal készült oldatát mérjük be, és további 8 órán át 130 °C-on reagáltatjuk az elegyet, majd hűtés után 16,5 g /0,11 mól/ borkősav 80 ml vizes oldatával kirázzuk, a vizes fázist tömény ammónium-hidroxid-oldattal, 0-5 °C közötti hőmérsékleten pH = 10-ig lúgosítjuk, majd diklór-etánnal extraháljuk. A diklór-etános oldatot vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd bepároljuk. A visszamaradt nyers bázisból desztillálás nélkül sőt készítenk.

Nyeredék: 31 g /90 %/

Hidrogén-fumarát o.p.: 140-146 °C

Analízis a $C_{27}H_{41}NO_5$ /459,633/ képlet alapján:

számított: C: 70,55 % H: 8,99 % N: 3,04 %
talált: C: 71,02 % H: 8,90 % N: 3,01 %

3. példa

/+/-2-Benzil-2-/2'-diizopropil-amino-etoxi/-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán

Az 1. példa szerint járunk el, a következő bemérést alkalmazva:

3,9 g /0,1 mól/ nátrium-amid

24,4 g /0,1 mól/ /+/-2-Benzil-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán-2-ol

18,0 g /0,11 mól/ 1-diizopropil-amino-2-klór-etán

Nyeredék: 30 g /80,7 %/ halványsárga olaj

Ep.: 190-191 °C/133,3 Pa

Hidrogén-fumarát o.p.: 128-30 °C

$K \left(\frac{\text{oktanol}}{\text{víz}} \right) = 1,15$

Analízis a $C_{29}H_{45}NO_5$ /487,687/ képlet alapján:

számított: C: 71,42 % H: 9,3 % N: 2,87 %
talált: C: 71,9 % H: 9,33% N: 2,89 %

4. példa

/+/-2-Benzil-2-[1'-/4"-benzil-piperazinil/-propoxi]-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán

3,9 g /0,1 mól/ nátrium-amidból

24,4 g /0,1 mól/ \pm -2-Benzil-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán-2-ol-ból

27,8 g /0,11 mól/ 1-benzil-4-/3'-klór-propil/-piperazinból indulunk ki és a 2. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 38 g /82,6 %/ sárga viszkózus olaj

Dihidrogén-fumarát o.p.: 207-209,5 °C

Analízis a $C_{39}H_{52}N_2O_9$ /692,861/ képlet alapján:

számított: C: 67,6 % H: 7,57 % N: 4,03 %

talált: C: 67,25 % H: 7,68 % N: 4,04 %

5. példa

\pm -2-Benzil-2-/3'-diizopropil-amino-propoxi/-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán

2,4 g /0,1 mól/ nátrium-hidridből

24,4 g /0,1 mól/ \pm -2-benzil-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán-2-ol-ból és 19,55 g /0,11 mól/ 1-diizopropil-amino-3-klór-propánból kiindulva, a 2. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 36,05 g /93,5 %/

Hidrogén-fumarát o.p.: 93-95 °C

Analízis a $C_{30}H_{47}NO_5$ /501,714/ képlet alapján:

számított: C: 71,82 % H: 9,44 % N: 2,79 %

talált: C: 71,50 % H: 9,61 % N: 2,69 %

6. példa

\pm -2-benzil-2-/3'-dietyl-amino-propoxi/-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán

2,4 g /0,1 mól/ nátrium-hidridből

24,4 g /0,1 mól/ \pm -2-benzil-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán-2-ol-ból és 16,46 g /0,11 mól/ 1-dietyl-amino-3-klór-propánból kiindulva a 2. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 33 g /92,4 %/

Hidrogén-fumarát o.p.: 123,5-125,5 °C

Analízis a $C_{28}H_{43}NO_5$ /473,66/ képlet alapján:

számított: C: 71,00 % H: 9,15 % N: 2,96 %

talált: C: 71,40 % H: 9,06 % N: 2,98 %

7. példa

D-/-2-Benzil-2-/3'-dimetil-amino-propoxi/-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán

3,9 g /0,1 mól/ nátrium-amid

24,4 g /0,1 mól/ D-/-2-benzil-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán-2-ol

$[\alpha]_D^{20} = +13,72^\circ$; $c=2$; EtOH/

13,4 g /0,11 mól/ 1-dimetil-amino-3-klór-propán bemérésével, az 1. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 30,87 g /93,7 %/ halványsárga olaj
F.p.: 180-186 °C/133,3 Pa

$[\alpha]_D^{20} = -2,175^\circ / c=2; \text{EtOH/}$

Hidrogén-fumarát o.p.: 144-146 °C

$K \left(\frac{\text{oktanol}}{\text{viz}} \right) = 5,57; [\alpha]_D^{20} = -1,66^\circ / c=2; \text{EtOH/}$

Analízis a $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_5$ /445,606/ képlet alapján:

számított: C: 70,08 % H: 8,82 % N: 3,14 %

talált: C: 70,48 % H: 8,89 % N: 3,10 %

8. példa

D-/+/-2-Benzil-2-/2'-dietil-amino-etoxi/-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, a következő bemérést alkalmazva:

3,9 g /0,1 mól/ nátrium-amid

24,4 g /0,1 mól/ D-/+/-2-Benzil-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán-2-ol

14,9 g /0,11 mól/ 1-dietil-amino-2-klór-etán

Nyeredék: 29,9 g /87 %/ halványsárga olaj

F.p.: 157-163 °C/53,3 Pa

$[\alpha]_D^{20} = +3,48^\circ / c=2; \text{EtOH/}$

Hidrogén-fumarát o.p.: 126,5-130,5 °C

$[\alpha]_D^{20} = +2,6^\circ / c=1; \text{EtOH/}$

Analízis a $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_5$ /459,633/ képlet alapján:

számított: C: 70,55 % H: 8,99 % N: 3,05 %

talált: C: 70,74 % H: 9,12 % N: 3,09 %

9. példa

/+/-2-Benzil-1-/3'-morfolino-propoxi/-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán

24,4 g /0,10 mól/ +/-2-Benzil-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán-2-ol-ból és 18,0 g /0,11 mól/ 1-klór-3-morfolino-propánból kiindulva a 2. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 30,57 g /82,3 %/

Hidrogén-fumarát o.p.: 76-78 °C

Analízis a $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{NO}_6$ /487,62/ képlet alapján:

számított: C: 68,96 % H: 8,48 % N: 2,87 %

talált: C: 68,26 % H: 8,4 % N: 2,84 %

10. példa

/+/-2-/3'-Dimetil-amino-propoxi/-2-/4"-metoxi-fenil/-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán

3,9 g /0,1 mól/ nátrium-amidból

26,0 g /0,1 mól/ \pm -2-/4'-metoxi-fenil/-1,7,7-trimetil-biciklo/
2.2.1/heptán-2-ol-ból és 13,4 g /0,11 mól/ 1-dimetil-amino-3-
-klór-propánból kiindulva a 2. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 26,8 g /77,5 %/

Hidrogén-fumarát o.p.: 148-9 °C

Analízis a $C_{26}H_{39}NO_6$ /461,606/ képlet alapján:

számított: C: 67,65 % H: 8,52 % N: 3,03 %

talált: C: 67,6 % H: 8,48 % N: 3,00 %

11. példa

\pm -2-/p-klór-benzil/-2-/3'-dimetil-amino-propoxi/-1,7,7-tri-
metil-biciklo/2.2.1/heptán

3,9 g /0,1 mól/ nátrium-amidból

27,9 g /0,1 mól/ \pm -2-p-klór-benzil/-1,7,7-trimetil-biciklo/
2.2.1/heptán-2-ol-ból és 13,4 g /0,11 mól/ 1-dimetil-amino-3-
-klór-propánból kiindulva, az 1. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 32,5 g /89,3 %/ halványsárga, viszkózus olaj

F.p.: 171-173 °C/46,7 Pa

Hidrogén-fumarát o.p.: 145-146 °C

$K \left(\frac{\text{oktanol}}{\text{víz}} \right) = 3,64$

Analízis a $C_{26}H_{38}ClNO_5$ /480,06/ képlet alapján:

számított: C: 65,05 % H: 7,98 % Cl: 7,39 % N: 2,91 %

talált: C: 64,9 % H: 8,04 % Cl: 7,24 % N: 2,83 %

12. példa

\pm -2-/p-Klór-benzil/-2-/2'-dimetil-amino-etoxi/-1,7,7-trime-
til-biciklo/2.2.1/heptán

3,9 g /0,1 mól/ nátrium-amidból 27,9 g /0,1 mól/ \pm -2-/p-klór-
-benzil/-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán-2-ol-ból és 14,9 g
/0,11 mól/ 1-dietil-amino-2-klór-etánból kiindulva az 1. példa
szerint járunk el.

Nyeredék: 35,4 g /93,7 %/ halványsárga, viszkózus olaj

F.p.: 162-167 °C /26,7 Pa

Hidrogén-fumarát o.p.: 110-112 °C

$K \left(\frac{\text{oktanol}}{\text{víz}} \right) = 5,64$

Analízis a $C_{27}H_{40}ClNO_5$ /494,08/ képlet alapján:

számított: C: 65,64 % H: 8,16 % Cl: 7,17 % N: 2,83 %

talált: C: 65,12 % H: 8,31 % Cl: 7,08 % N: 2,77 %

13. példa

\pm -2- [3'-Dimetil-amino/-2'-metil-propoxi] -2-/p-klór-fenil/-
-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán

3,9 g /0,1 mól/ nátrium-amidból

26,5 g /0,1 mól/ /+/-2-p-klór-fenil/-1,7,7-trimetil-biciklo/
/2.2.1/heptán-2-ol-ból és

16,5 g /0,11 mól/ 1-dimetil-amino-2-metil-3-klór-propánból
indulunk ki, és az 1. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 32,3 g /88,7 %/ halványsárga olaj

F.p.: 154-158 °C /26,7 Pa

Hidrogén-fumarát o.p.: 159,5-162,5 °C

$K \left(\frac{\text{oktanol}}{\text{víz}} \right) = 2,47$

Analízis a $C_{26}H_{38}ClNO_5$ /480,06/ képlet alapján:

számított: C: 65,05 % H: 7,98 % Cl: 7,38 % N: 2,91 %

talált: C: 65,30 % H: 8,15 % Cl: 7,38 % N: 3,03 %

14. példa

/+/-2-/3'-Dimetil-amino-propoxi/-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo/
16/2.2.1/heptán

3,6 g /0,1 mól/ nátrium-amidból

23,04 g /0,1 mól/ /+/-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/
heptán-2-ol-ból és

13,4 g /0,11 mól/ 1-dimetil-amino-3-klór-propánból indulunk ki
és az 1. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 28,6 g /90,64 %/ halványsárga olaj

F.p.: 157-160 °C /160 Pa

Hidrogén-fumarát o.p.: 169,5-171,5 °C

Analízis a $C_{25}H_{37}NO_5$ /431,58/ képlet alapján:

számított: C: 69,58 % H: 8,64 % N: 3,24 %

talált: C: 69,65 % H: 8,38 % N: 3,18 %

15. példa

/+/-2-/2'-Dimetil-amino-etoxi/-2-fenil-1,7,7-trimetil-bicikló/
/2.2.1/heptán

100 ml abszolút xilolba 3,9 g /0,1 g atom/ fém káliumot mérünk,
majd nitrogén-atmoszférában 23,04 g /0,1 mól/ /+/-2-fenil-1,7,7-
-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán-2-ol-al 100 °C-on reagáltatjuk
intenzív keverés közben /a reakció végpontját a hidrogéngáz-fej-
lődés megszűnése jelzi/. A keverést tovább fenntartva 10,3 g
/0,11 mól/ 1-dimetil-amino-2-klór-etán 30 ml abszolút xilóllal
készült oldatát adagoljuk hozzá, és további 6 órán át 100 °C-on
reagáltatjuk. Ezt követően a reakcióelegyet 3x50 ml vízzel mos-
suk, majd 15 g /0,1 mól/ borkősav 80 ml vizes oldatával, vagy
0,11 mól mennyiségű hig vizes sósav-oldattal extraháljuk.
A vizes sósav-oldatot hűtés közben /0-5 °C között/ pH = 10-ig
lúgosítjuk, 20 %-os kálium-hidroxid vizes oldatával. Az olajjo-
san kiváló bázist éterrel extraháljuk. Az oldószer ledesztillá-
lása után a maradékot vagy frakcionált vákuum-desztillációval
tisztítjuk, vagy minden külön tisztítást mellőzve sóvá alakít-
juk.

Nyeredék: 25,2 g /83,6 %/ halványsárga olaj

F.p.: 131-135 °C /26,7 Pa

Hidrogén-fumarát o.p.: 180-182 °C

Analízis a $C_{24}H_{35}NO_5$ /417,55/ képlet alapján:

számított: C: 69,03 % H: 8,45 % N: 3,35 %

talált: C: 69,05 % H: 8,59 % N: 3,44 %

16. példa

/+/-2-/3'-Dietil-amino-propoxi/-2-fenil-1,7,7-trimetil-bicikló/
/2.2.1/heptán

3,9 g /0,1 mól/ nátrium-amidból

23,04 g /0,1 mól/ +/-2-fenil-1,7,7-trimetil-bicikló/2.2.1/hep-
tán-2-ol-ból és

16,46 g /0,11 mól/ 1-dietil-amino-3-klór-propánból kiindulva,
az 1. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 23,5 g /68,4 %/

Hidrogén-fumarát o.p.: 160-163 °C

Analízis a $C_{25}H_{41}NO_5$ /459,63/ képlet alapján:

számított: C: 70,55 % H: 8,99 % N: 3,05 %

talált: C: 70,58 % H: 8,95 % N: 3,05 %

17. példa

/+/-2-/2'-Dietil-amino-etoxi/-2-/2"-tienil/-1,7,7-trimetil-bi-
cikló/2.2.1/heptán

3,9 g /0,10 mól/ nátrium-amidból

23,6 g /0,10 mól/ +/-2-/2"-tienil/-1,7,7-trimetil-bicikló/
/2.2.1/heptán-2-ol-ból és

14,9 g /0,11 mól/ 1-dietil-amino-2-klór-etánból kiindulva a 2.
példa szerint járunk el.

Nyeredék: 27,4 g /81,7 %/

Hidrogén-fumarát o.p.: 132,5-135,5 °C

$K \left(\frac{\text{oktanol}}{\text{víz}} \right) = 1,19$

Analízis a $C_{24}H_{37}NO_5$ /451,61/ képlet alapján:

számított: C: 63,83 % H: 8,25 % N: 3,10 % S: 7,10 %

talált: C: 64,10 % H: 8,27 % N: 3,15 % S: 7,05 %

18. példa

/+/-2-/3'-Dimetil-amino-propoxi/-2-/2"-tienil/-1,7,7-trimetil-
bicikló/2.2.1/heptán

3,9 g /0,1 mól/ nátrium-amidból

23,6 g /0,1 mól/ +/-2-/2"-tienil/-1,7,7-trimetil-bicikló/2.2.1/
heptán-2-ol-ból és

13,4 g /0,11 mól/ 1-dimetil-amino-3-klór-propánból indulunk ki
és a 2. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 30,7 g /95,6 %/

Hidrogén-fumarát o.p.: 147-149 °C

$K \left(\frac{\text{oktanol}}{\text{víz}} \right) = 1,12$

Analízis a $C_{23}H_{35}NO_5$ /437,61/ képlet alapján:

számított: C: 63,13 % H: 8,06 % N: 3,20 % S: 7,32 %
talált: C: 63,45 % H: 8,20 % N: 3,14 % S: 7,36 %

19. példa

/+/-2-/3'-Diethyl-amino-propoxi/-2-/2"-tienil/-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán

3,9 g /0,1 mól/ nátrium-amidból

23,6 g /0,1 mól/ /+/-2-/2"-tienil/-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán-2-ol-ból és

16,46 g /0,11 mól/ 1-dietil-amino-3-klór-propánból indulunk ki, és a 2. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 32,4 g /96,6 %/

Hidrogén-fumarát o.p.: 113-115 °C

Analízis a $C_{25}H_{33}NO_5S$ /456,66/ képlet alapján:

számított: C: 64,48 % H: 8,44 % N: 3,01 % S: 6,88 %

talált: C: 64,25 % H: 8,64 % N: 3,04 % S: 6,80 %

20. példa

/+/-2-Dimetil-amino-etoxi-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán

Keverős, nitrogénnel töltött lombikba bemérünk 60 ml abszolút étart, 3,3 g apróra vágott fém-lítiumot. A keverő elindítása után 31,3 g /0,2 mól/ bróm-benzolból 1-2 ml-t a reakcióelegyhez adunk. A maradék bróm-benzolt 60 ml abszolút étterrel hígítva úgy adagoljuk a reakcióelegyhez, hogy állandóan forrjon. A teljes mennyiség beadagolása után a reakcióelegyet további egy órára át forraljuk, majd szobahőfokra hűtjük, és a felesleges lítiumot szűrőszalvétával eltávolítjuk. Ezután az oldatot keverés közben 27,4 g /0,18 mól/ /+/-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán-2-on 50 ml abszolút étterrel készült oldatával reagáltatjuk forrás közben, 2 órán át majd 18,54 g /0,198 mól/ 1-dimetil-amino-2-klór-etán 20 ml abszolút étteres oldatát adagoljuk a reakcióelegyhez. Néhány óra forralás után a reakció teljes. Ezt követően a szobahőmérsékletre hűtött reakcióelegyet vízzel több részletben semlegesre mossuk, 20,88 g /0,18 mól/ fumársav 200 ml vízes oldatát adjuk hozzá, és 2 órán át keverjük. A kristályokat szűrjük, szárítjuk.

Nyeredék: 68,9 g /91,7 %/ /+/-2-dimetil-amino-etoxi-2-fenil-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán hidrogén-fumarát

O.p.: 180-182 °C

Analízis a $C_{24}H_{35}NO_5$ /417,55/ képlet alapján:

számított: C: 69,03 % H: 8,45 % N: 3,35 %

talált: C: 68,93 % H: 8,40 % N: 3,27 %

21. példa

/+/-2-Benzil-2-[3'-/N-ciklohexil-N-metil/-amino-propoxi]-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán

2,4 g /0,1 mól/ nátrium-hidridből,

24,4 g /0,1 mól/ /+/-2-Benzil-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán-2-ol-ból és

41,5 g /0,11 mól/ 1-/N-ciklohexil-N-metil/-amino-3-klór-propán-
ból
140 ml abszolút toluol és 60 ml abszolút dimetil-formamid bemé-
résével 80 °C-on reagáltatjuk a 2. példa szerint.

Nyeredék: 37,56 g /94,7 %/

Hidrogén-fumarát o.p.: 186 °C /bomlik/

Analízis a $C_{31}H_{47}NO_5$ /513,73/ képlet alapján:

számított: C: 72,48 % H: 9,22 % N: 2,73 %

talált: C: 72,50 % H: 9,31 % N: 2,70 %

22. példa

/+/-2-/p-Metoxi-fenil/-2-/3'-dimetil-amino-propoxi/-1,7,7-tri-
metil-biciklo/2.2.1/heptán

a./ +/-2-/p-Metoxi-fenil/-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán-
-2-ol

4,8 g /0,2 g atom/ magnéziumforgácsból, 37,4 g /0,2 mól/
4-brom-anizolból

60 ml abszolút éterben Grignard-reagenst állítunk elő, a-
melyet 30 g /0,2 mól/ +/-1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/hep-
tán-2-on 20 ml abszolút éteres oldattal reagáltatunk. Né-
hány óra reagáltatás után a Grignard komplexet 24 g ammó-
nium-klorid 80 ml jeges vízzel készült oldattal megbont-
juk. Az éteres oldatot elválasztás és izzított magnézium-
-szulfáttal történő szárítás után vákuumban oldószermenté-
sitjük.

A bepárlás maradékát frakcionált vákuum-desztillációval
tisztítjuk.

Nyeredék: 43,9 g /84,4 %/

Fp.: 155-165 °C/173 Pa szintelen, jellegzetes szagu, visz-
kózus olaj.

b./ +/-2-/p-Metoxi-fenil/-2-/3'-dimetil-amino-propoxi/-1,7,7-
trimetil-biciklo/2.2.1/heptán

7,8 g /0,1 mól/ nátrium-amid 50 %-os benzolos szuszpenzió-
jából 26,03 g /0,1 mól/ +/-2-/p-metoxi-fenil/-1,7,7-tri-
metil-biciklo/2.2.1/heptán-2-ol-ból és
13,4 g /0,11 mól/ 1-dimetil-amino-3-klór-propánból kiindul-
va az 1. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 29,7 g /85,96 %/ halványsárga viszkózus olaj.

Hidrogén-fumarát o.p.: 149-151 °C.

Analízis a $C_{26}H_{39}NO_6$ /461,6/ képlet alapján:

számított: C: 67,65 % H: 8,52 % N: 3,03 %

talált: C: 68,01 % H: 8,61 % N: 3,11 %

23. példa

/+/-2-Benzil-2-/2'-dimetil-amino-etoxi/-1,7,7-trimetil-biciklo/
2.2.1/heptán

36,64 g /0,15 mól/ +/-2-benzil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]
heptán-2-ol-ból és 17,22 g /0,16 mól/ dimetil-amino-etil-klo-
ridből kiindulva az 1. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 43,54 g /92 %/

Hidrogén-fumarát o.p.: 179-181 °C; $[\alpha]_D^{20} = +2,22^\circ/C=1$; EtOH/

Analízis a $C_{25}H_{37}NO_5$ /431,579/ képlet alapján:

számított: C: 69,57 % H: 8,64 % N: 3,24 %

talált: C: 69,92 % H: 8,52 % N: 3,30 %

24. példa

/+/-2-Benzil-2-/2'-metil-3'-dimetil-amino-propoxi/-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán

3,9 g /0,1 mól/ nátrium-amidból és 24,4 g /0,1 mól/ +/-2-benzil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ol-ból és 15,03 g /0,11 mól/ 1-klór-3-dimetilamino-2-metil-propánból kiindulva az 1. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 31,1 g /90,5 %/

Hidrogén-fumarát o.p.: 155-157 °C $[\alpha]_D^{20} = +5,63^\circ$ /C=1: EtOH/

Analízis a $C_{27}H_{41}NO_5$ /459,63/ képlet alapján:

számított: C: 70,56 % H: 8,99 % N: 3,05 %

talált: C: 70,51 % H: 8,9 % N: 3,01 %

25. példa

/+/-2-Benzil-2-/2'-hexametil-imino-etoxi/-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán

5,85 g /1,5 mól/ nátrium-amidból, 36,6 g /0,15 mól/ +/-2-benzil-1,7,7-trimetil-biciklo[2.2.1]heptán-2-ol-ból és 28,46 g /0,176 mól/ 2-hexametilén-imino-etil-kloridból kiindulva az 1. példa szerint járunk el.

Nyeredék: 48 g /86,7 %/

Hidrogén-fumarát o.p.: 164-167 °C $[\alpha]_D^{20} = +2,47^\circ$ /C=1; EtOH/

Analízis a $C_{29}H_{43}NO_5$ /458,67/ képlet alapján:

számított: C: 71,72 % H: 8,92 % N: 2,88 %

talált: C: 71,7 % H: 9,0 % N: 2,9 %

26. példa

Tabletta 25 mg hatóanyag tartalommal

Egy tabletta tartalma:

Hatóanyag	25,0 mg
Kukoricakeményítő	97,0 mg
Poli-/vinil-pirrolidon/	175,0 mg
Magnézium-sztearát	3,0 mg
	<hr/> 300,0 mg

Előállítás:

A hatóanyag és a kukoricakeményítő keverékét 10-15 %-os vizes poli-/vinil-pirrolidon/ oldattal megnedvesítve granuláljuk, majd 40-45 °C-on megszáritjuk. A granulátomot ismételt száritás után a magnézium-sztearáttal keverjük és tablettázzuk. Egy tabletta súlya: 300,0 mg.

27. példa

Drazsé 25 mg hatóanyag-tartalommal

Egy drazsémag összetétele:

Hatóanyag	25,0 mg
Kukoricakeményítő	245,0 mg
Zselatin	8,0 mg
Talkum	18,0 mg
Magnézium-sztearát	4,0 mg
	<u>300,0 mg</u>

Előállítás:

A hatóanyag és a kukoricakeményítő keverékét 10 %-os vizes zselatin oldattal megnedvesítjük, majd szitán áttörve granuláljuk és 40-45 °C-on szárítjuk. A száraz granulátómot ismételten átdörzsöljük szitán, talkummal, valamint a magnézium-sztearáttal homogenizáljuk, és 300,0 mg-os drazsémagokká préseljük.

28. példa

Drazsé 50 mg hatóanyag tartalommal

Egy drazsémag összetétele:

Hatóanyag	50,0 mg
Tejcsukor	94,0 mg
Poli-/vinil-pirrolidon/	4,0 mg
Magnézium-sztearát	2,0 mg
	<u>150,0 mg</u>

A granulátum elkészítése az előző példában leírtak szerint történik. A drazsémag súlya: 150,0 mg.

A drazsémagokat önmagában ismert módon bevonjuk egy cukorból és talkumból álló réteggel. A kész drazsét méhviasszal polirozzuk.

29. példa

Zselatinkapszula 25 mg hatóanyag-tartalommal

Egy zselatinkapszula összetétele:

Hatóanyag	25,0 mg
Kukoricakeményítő	265,0 mg
Aerosil/R/	6,0 mg
Magnézium-sztearát	4,0 mg
	<u>300,0 mg</u>

Előállítás:

Az anyagokat homogenizálás után a megfelelő méretű zselatinkapszulába töltjük.

30. példa

Injekció 25 mg hatóanyag-tartalommal

Egy kapszula összetétele:

Hatóanyag	25,0 mg
1 ml kétszer desztillált vízben.	

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az /I/ általános képletű bázikus éterek, optikailag aktív izomerjeik, savaddíciók sóik és kvaterner ammónium-származékaik előállítására - a képletben

R¹ és R² egymástól függetlenül 1-5 szénatomos alkil - vagy 5-7 szénatomos cikloalkil-csoportot jelent, de

R¹ és R² a nitrogén-atommal együtt 5 vagy 6 szénatomot tartalmazó gyűrűt is képviselhet, amelybe egy oxigén vagy további

nitrogén heteroatom is beépülhet, és utóbbi benzil-szubsztituens is hordozhat, R jelentése tienil-csoport, vagy adott esetben halogénatommal vagy 1-3 szénatomos alkoxicsoporthal helyettesített fenil- vagy benzilcsoport,

A 2-5 szénatomszámu, egyenes vagy elágazó láncu alkilén-gyököt, α vagy β térállású vagyértékvonalat jelent -

azzal jellemezve, hogy

a /II/ képletű 1,7,7-trimetil-biciklo/2.2.1/heptán-2-on-t fémorganikus vegyülettel reagáltatjuk, és a kapott /III/ általános képletű vegyületet - a képletben R és α jelentése azonos a

fent megadottal, R³ jelentése hidrogénatom, alkálifém-atom, alkáliföldfém-atom, vagy alkáliföldfém halogén-származéka, - célszerűen magában a reakcióelegyben, előnyösen inert oldószerben, kívánt esetben bázikus kondenzálószer jelenlétében a /IV/ általános képletű szubsztituált-amino-alkil-halogeniddal - e képletben A, R¹, R² jelentése azonos a fent megadottal, X halogénatomot jelent - reagáltatjuk, végül a kapott /I/ általános képletű vegyületet a reakcióelegyből eltávolítjuk, majd kívánt és lehetséges esetben gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós

sóvá vagy kvaterner ammónium-származékká alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy
fémorganikus vegyületként szerves alkálifém-vegyületet - célszerűen litium- vagy nátrium-vegyületet - alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy
fémorganikus-vegyületként Grignard-vegyületet alkalmazunk.

4. Az 1.-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy
bázikus kondenzálószerként alkálifém-hidridet - célszerűen nátrium-hidridet - alkalmazunk.

5. Az 1.-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy
bázikus kondenzálószerként alkálifém-amidot - célszerűen nátrium-amidot - alkalmazunk.

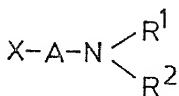
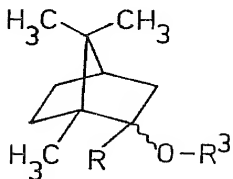
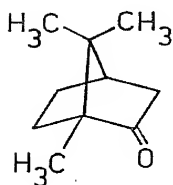
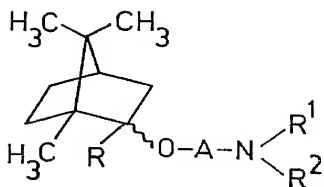
6. Az 1.-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy
bázikus kondenzálószerként alkálifémet alkalmazunk.

7. Az 1.-6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy
a reakciót -10 °C és 200 °C közötti, előnyösen 10 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

8. Eljárás antiparkinson, trankvilláns és fájdalomcsillapító hatású gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy egy vagy több, az 1. igénypont szerint előállított

/I/ általános képletű vegyületet - a képletben R¹, R², R és A és α jelentése azonos az 1. igénypontban megadottal - és/vagy savaddíciós sóikat a gyógyászati készítmények előállításánál szokásos töltő-, hordozó- és/vagy higitóanyagok, oldószerek, kívánt esetben izjavító, színező adalékok és/vagy egyéb formulázási segédanyagok alkalmazásával 1-500 mg egyszeri dózisu gyógyszerre alakítjuk.

1 db rajz



HU179164

1979hu-ec02715/ap

** SS 10: Results 1

prt fu img

1/1 WPAT - (C) The Thomson Corp.
 AN - 1981-45991D [26]
 TI - 2-Amino:alkoxy-1,7,7-tri:methyl-bi:cyclo:heptane derivs. useful as
 analgesics, anticonvulsants and CNS depressants
 DC - B05
 PA - (EGYE) EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR
 IN - BUCLATI Z; BUDAI Z; GRASSER K; KOSOCZKY I; LAY A; LAY NEE KONYA A;
 MAGDANYI L; MAGDANYL L; MEZEI T; PETOCZ L
 NP - 25
 NC - 20
 PN - BE-886579 A 19810610 DW1981-26 Fre *
 - GB2065122 A 19810624 DW1981-26 Eng
 - NO8003764 A 19810706 DW1981-31 Nor
 - NL8006722 A 19810716 DW1981-32 Dut
 - SE8008680 A 19810720 DW1981-32 Swe
 - FR2471968 A 19810626 DW1981-33 Fre
 - FI8003858 A 19810731 DW1981-34 Fin
 - DE3047142 A 19810910 DW1981-38 Ger
 AP: 1980DE-3047142 19801215
 - DK8005289 A 19810907 DW1981-40 Dan
 - JP56123953 A 19810929 DW1981-46 Jpn
 AP: 1980JP-0175208 19801211
 - HUT021662 T 19820128 DW1982-10 Hun
 AP: 1979HU-EE02715 19791214
 - CS8008736 A 19811230 DW1982-22 Cze
 - US4342762 A 19820803 DW1982-33 A61K-031/54 Eng
 AP: 1980US-0215154 19801211
 - DD-155320 A 19820602 DW1982-40 Ger
 - GB2065122 B 19830629 DW1983-26 Eng
 - AT8006013 A 19830915 DW1983-40 Ger
 - CA1155115 A 19831011 DW1983-45 Eng
 - IL-61685 A 19841031 DW1985-06 Eng
 - CH-649986 A 19850628 DW1985-30 Ger
 - DE3047142 C 19850926 DW1985-40 Ger
 AP: 1980DE-3047142 19801215
 - SU1253425 A 19860823 DW1987-16 Rus
 AP: 1980SU-3219704 19801212
 - SE-451132 B 19870907 DW1987-38 Swe
 - JP88014703 B 19880401 DW1988-17 Jpn
 - IT1209377 B 19890716 DW1991-36 Ita
 - NL-193907 B 20001002 DW2000-58 C07D-295/08 Dut
 AP: 1980NL-0006722 19801211
 PR - 1979HU-EE02715 19791214
 IC - A61K-031/13; A61K-031/135; A61K-031/38; A61K-031/381; A61K-031/395;
 A61K-031/495; A61K-031/535; A61K-031/5375; A61F-025/00; A61P-025/04;
 A61P-025/08; A61P-025/20; C07C-213/00; C07C-217/00; C07C-217/04;
 C07C-217/12; C07C-217/26; C07C-067/00; C07D-295/08; C07D-295/088;
 C07D-333/16; C07D-295/00; C07D-333/00
 ICAA- A61K-031/13 [2006-01 A F I R - -]; A61K-031/135 [2006-01 A L I R - -];

HU179164

A61K-031/38 [2006-01 A L I R - -]; A61K-031/381 [2006-01 A L I R - -];
A61K-031/395 [2006-01 A L I R - -]; A61K-031/495 [2006-01 A L I R - -];
A61K-031/535 [2006-01 A L I R - -]; A61K-031/5375 [2006-01 A L I R - -];
; A61P-025/00 [2006-01 A L I R - -]; A61P-025/04 [2006-01 A L I R - -];
A61P-025/08 [2006-01 A L I R - -]; A61P-025/20 [2006-01 A L I R - -];
C07C-213/00 [2006-01 A L I R - -]; C07C-217/00 [2006-01 A L I R - -];
C07C-217/04 [2006-01 A L I R - -]; C07C-217/12 [2006-01 A L I R - -];
C07C-217/26 [2006-01 A L I R - -]; C07C-067/00 [2006-01 A L I R - -];
C07D-295/08 [2006-01 A L I R - -]; C07D-295/088 [2006-01 A - I R - -];
C07D-333/16 [2006-01 A - I R - -]

ICCA- A61K-031/13 [2006 C F I R - -]; A61K-031/135 [2006 C L I R - -];
A61K-031/38 [2006 C L I R - -]; A61K-031/381 [2006 C L I R - -];
A61K-031/395 [2006 C L I R - -]; A61K-031/495 [2006 C L I R - -];
A61K-031/535 [2006 C L I R - -]; A61K-031/5375 [2006 C L I R - -];
A61P-025/00 [2006 C L I R - -]; C07C-213/00 [2006 C L I R - -];
C07C-217/00 [2006 C L I R - -]; C07C-067/00 [2006 C L I R - -];
C07D-295/00 [2006 C - I R - -]; C07D-333/00 [2006 C - I R - -]

PCL - 514227500 514227800 514231500 514239200 514255000 514317000 514326000
514422000 514428000 514438000 514657000 514661000 540544000 540553000
540575000 544059000 544060000 544146000 544174000 544379000 544392000
544394000 544398000 549075000 564338000 564454000

AB - BE-886579 A
2-R-2-(OANR1R2)-1,7,7-trimethyl-bicyclo(2,2,1)heptanes of formula (I)
and their acid-addn. and quat. salts are new. R1 and R2 are 1-5C alkyl
or 3-6C cycloalkyl, or NR1R2 is a 4-7C heterocyclic ring opt. contg.
another heteroatom such as O, S or N and opt. substd. by 1-3C alkyl,
benzyl or phenyl; R is a phenyl, 7-9C phenylalkyl or thienyl gp.opt.
substd. by halogen or 1-3C alkoxy; A is 2-5C alkylene. (I) are
tranquillisers, antiparkinsonian agents, analgesics, antiepileptics,
anticonvulsants and motility depressants. They inhibit MES- and
pentatetrazole-induced convulsions, antagonise nicotine toxicity,
inhibit spontaneous motility and potentiate hexobarbital narcosis.
Many have higher analgesic activity than paracetamol.

MC - CPI: B07-B01 B07-H03 B10-B03B B12-C04 B12-C05 B12-C10 B12-D01 B12-D04
UP - 1981-26
UE - 1981-26; 1981-31; 1981-32; 1981-33; 1981-34; 1981-38; 1981-40; 1981-46;
1982-10; 1982-22; 1982-33; 1982-40; 1983-26; 1983-40; 1983-45; 1985-06;
1985-30; 1985-40; 1987-16; 1987-38; 1988-17; 1991-36; 2000-58